Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY JUL 1 1939 LIBRARY

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. B. Behrens)

Das Verhalten der d,l-Mandelsäure im menschlichen Organismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Arnulf Scholz

aus Flensburg

Hans Lüdtke, Kiel, Knooper Weg 140c, Fernsprecher 2676, Spezialdruckerei für Doktorarbeiten

Nr. 77.
Rektoratsjahr: 1937/38.
Referent: Prof. Dr. B. Behrens.
Korreferent: Prof. Dr. Netter.
Zum Druck genehmigt: Prof. Dr. Löhr, Dekan.

Meiner Mutter gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0163

In den letzten Jahren ist die Mandelsäure, C_6H_5 CHOH COOH, und zwar in ihrer racemischen Form, als hervorragendes Mittel gegen Cystitis und überhaupt Infektionen des Urogenitalsystems empfohlen worden[1]).

Zwei Ueberlegungen waren maßgebend gewesen, diese Substanz zu verwenden: Es sollte durch eine Säure, die unschädlich ist und den Körper unverändert passiert, die Reaktion des Harns nach der sauren Seite hin verschoben werden; andererseits sollte die Säure selbst bakterieide Kräfte haben, die sich bei der Passage durch die Harnorgane geltend machen sollten.

Es sind eine Anzahl derartiger Säuren auf diese Eigenschaften hin geprüft worden[2]). Dabei schien die Mandelsäure am geeignetsten zu sein. Sie erwies sich dann auch bei ihrer Anwendung in der Klinik angeblich als recht wirksam, wie aus englischen und amerikanischen Arbeiten entnommen werden kann. Auch in Deutschland sind in letzter Zeit klinische Versuche mit Erfolg gemacht worden.

Bei genauer Durchsicht der Literatur fand sich, daß die theoretischen Grundlagen für die Mandelsäuretherapie noch keineswegs befriedigend geklärt sind und experimentell nicht genügend durchgearbeitet sind. Die Bearbeitung der theoretischen Fragen scheint notwendig zu sein, besonders auch deswegen, weil die Berichte über die klinischen Erfolge bei kritischer Betrachtung durchaus nicht überzeugend sind. Hinsichtlich dieses Punktes sei folgendes Beispiel angeführt[1]): Um das Ziel der „Säuerung des Harns" zu erreichen, hat man freie Mandelsäure, ihre Na-, NH_4- und Ca-Salze verfüttert: Die gewünschte Acidität des Harns wurde nicht erreicht. Deshalb wurde neben der Mandelsäure bezw. ihren Salzen noch NH_4Cl und überdies noch eine ketogene Kost gegeben! Wenn jetzt bei dieser Therapie, zu der zu guterletzt noch der allgemein als heilsam wirkend anerkannte Aufenthalt in der Klinik kommt, tatsächlich eine günstige Beeinflussung der Infektion statthat, so ist das zu begreifen. Wer aber kann die Gleichung mit 4 Unbekannten lösen?

In der neueren Literatur wird immer wieder behauptet, daß Mandelsäure den Körper unverändert durchwandere. Der unbefangene Leser ist geneigt, daraus zu schließen, daß verfütterte Mandelsäure quantitativ wieder ausgeschieden werde. Die oft zitierten älteren Arbeiten geben aber keinerlei Anhalt zu dieser Annahme. Aus ihnen geht nur hervor, daß nach Verfütterung von Mandelsäure diese Substanz im Harn wieder auftritt; es wird aber nicht behauptet, daß diese Ausscheidung 100%ig sei. Ich führe zwei Literaturstellen an:

---

[1]) Zusammenstellung der Literatur s. Heinz Schmuck, Inaug. Diss. (med.) Kiel 1937; auszugsweise auch Kli. Wo. 16, 1122, 1937.

[2]) M. L. Rosenheim, The Lancet, 1935, 1032.

1. Rosenheim (l. c.) schreibt: „This acid has been shown by Schotten[1]) und Knoop[2]) to be excreted completely unaltered in the urine following administration to a dog. Preliminary experiments having confirmed this fact". Weiterhin zitiere ich aus der Arbeit von H. Schmuck (aus der Kinderklinik Kiel): „Die Mandelsäure gehört zu den wenigen organischen Stoffen, die den Körper unverändert durchwandern und in freier Form im Harn erscheinen. Das Phänomen ist nicht neu, Schotten hat bereits 1883 darauf hingewiesen. Neubauer hat 1905 auch über Fütterungsversuche berichtet, auf deren Ergebnisse die Erkenntnis zurückgeht, daß die Mandelsäure wegen der Kürze der Seitenkette nicht weiter abgebaut wird, daß der Organismus nicht imstande ist, im Ring nicht substituierte Körper mit einer zweigliederigen Kette aufzuspalten."

Es ist nun interessant festzustellen, was in den zitierten älteren Arbeiten steht:

1. Schotten (l. c.) verfütterte 10 g Mandelsäure an einen Hund und fand 5 g nicht ganz reine Mandelsäure wieder.

2. Knoop (l. c.) schreibt in seiner Arbeit „Ueber den Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper" (1905), die einen wichtigen Beitrag zu seiner Theorie über die β-Oxydation bringt: „Den Ausgangspunkt der mitzuteilenden Versuche bildete die merkwürdige mehrfach beobachtete Tatsache, daß Phenylessigsäure und Mandelsäure unverändert durch den Tierkörper gehen." Weiter schreibt er, daß er bei Fütterung von 2 g Mandelsäure (inaktive, Kahlbaum) unveränderte Mandelsäure im Harn wiederfand (beim Hund).

3. Aus der Arbeit von Neubauer[3]) ist nichts über das Mengenverhältnis von Einfuhr und Ausfuhr an Mandelsäure zu entnehmen.

Rosenheim (s. o.) hat selbst Mandelsäure verfüttert: von 5 g verfütterter Mandelsäure fand er nur 2 g wieder.

Es liegt also keinerlei Grund zu der Annahme vor, daß die verfütterte Mandelsäure quantitativ wieder ausgeschieden wird. Es ist bisher lediglich festgestellt worden, daß Mandelsäure nach Verfütterung im Harn wieder auftritt.

Bei der Bearbeitung und Diskussion der theoretischen Fragen, welche die Mandelsäuretherapie betreffen, scheinen folgende besonders wichtig:

1. Ist die Mandelsäure bezw. ihre Salze bakterizid oder beruht ihre bakterizide Wirkung nur auf ihrer sauren Reaktion (Frage der H-Jonen-Konzentration)? Diese Frage ist bisher noch nicht restlos befriedigend beantwortet worden.

2. Wird Mandelsäure beim Menschen überhaupt als solche ausgeschieden und in welchem Verhältnis steht Einfuhr und Ausfuhr?

3. Was wird aus dem nicht wiedererschienenen Teil der Mandelsäure im Organismus, falls die Mandelsäure nicht oder nicht vollständig ausgeschieden wird?

---

[1]) Z. f. physiol. Chem. 8, 60, 1883.

[2]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 6, 150, 1905.

[3]) Arch. f. klin. Med. 95, 231, 1909.

4. Ist die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Mandelsäure oder eines Umwandlungsproduktes derselben so groß, daß eine praktische Wirkung im Harn erreicht werden kann?

Die vorliegende Arbeit soll Beiträge zur Klärung der Frage 2. 3. und 4. bringen[1]).

Die Methode, Mandelsäure aus dem Harn zu isolieren, ist keineswegs neu. Der Harn wird mit Schwefelsäure gut kongosauer gemacht, dann mit einem geeigneten Extraktionsapparat extrahiert. Die Extraktionsdauer darf nicht zu kurz bemessen werden, da d,l-Mandelsäure in Wasser ziemlich löslich ist (16%) und nicht ganz leicht in den Aether übergeht. Ich benutzte für kleinere Extraktionen (bis 50 ccm) den Perforator von Schott[2]), für größere Mengen einen der üblichen Extraktionsapparate für Flüssigkeiten nach Kutscher und Steudel. Bei dem Perforator genügte zur quantitativen Extraktion eine Dauer von 48 Stunden. Bei manchen Harnen trat starke Emulsionsbildung auf, sodaß von dem angesäuerten Harn eine kleine Menge mit in den Aetherextrakt gelangte. In diesem Falle wurde die Extraktion ruhig durchgeführt, dann wurde der unter dem Aetherextrakt befindliche übergelaufene Harn noch einmal extrahiert. Danach wurden beide sauberen Aetherextrakte vereinigt und abgedampft. — Der Rückstand der Aetherextrakte kristallisierte beim Stehen zum Teil (nach Verfütterung von Mandelsäure per os). Die Kristalle waren auf Grund ihres Schmelzpunktes unreine Mandelsäure. Es bestand aber keine Aussicht, aus dem in dem Extrakt vorliegenden Gemisch der verschiedenen Stoffe die Mandelsäure durch Kristallisation quantitativ in reiner Form abzuscheiden.

Ehe nach einem neuen Weg gesucht wurde, die im Extrakt befindliche Mandelsäure zu isolieren, schien es angebracht, die Gesamtsäure in dem Extrakt titrimetrisch zu bestimmen. Dazu mußte zuvor untersucht werden, wieviel durch Titration nachweisbare Säure aus normalem Harn entstand. Es wurden je 25 ccm normaler Harn des Menschen verschiedener Herkunft angesäuert und extrahiert, vom Extraktionsrückstand wurden bei der Titration meist zwischen 1,0 und 3,0 (durchschnittlich 2,0 ccm $\frac{n}{10}$-Natronlauge verbraucht (Indikator: Neutralrot). Den Durchschnittswert von 2 ccm möchte ich als den sogenannten „Blindwert" bezeichnen.

Es wurden nun zu 25 ccm Harn ein Millimol (= 152,0 mg) Mandelsäure zugesetzt und dann extrahiert: Der Aetherextrakt brauchte bei der Titration meist etwa 12,0 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH (10,0 ccm für die Mandelsäure und 2,0 ccm für die „Blindwertsäure").

Da das Mandelsäureproblem eigentlich nur von Interesse war, soweit es sich um den menschlichen Organismus handelte, wurden die Ver-

[1]) Die Bearbeitung dieser Fragen wurde von Herrn Professor Dr. med. B. Behrens angeregt, dem ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

[2]) Schott u. Gen. 127 V.G. 1.

fütterungsversuche gleich so vorgenommen, daß an verschiedene gesunde Erwachsene Mandelsäure in Form ihres Ammoniumsalzes verabfolgt wurde. Es wurde eine konzentrierte Lösung des Ammoniumsalzes gegeben, die genau 60% Mandelsäure enthielt. Verabreicht wurden im Laufe von 48 Stunden 40,0 g der konzentrierten Ammoniumsalzlösung (= 24,0 g Mandelsäure), und zwar in 6 gleichen Portionen in Wasser gelöst. Irgendwelche Beschwerden wurden von den Versuchspersonen nicht bemerkt. Der Harn wurde folgendermaßen gesammelt:

1. Portion: der Harn des 1. und 2. Tages bis 6 Stunden nach der Einnahme der letzten Dosis des mandelsauren Ammoniums;
2. Portion: der Harn des 3. und 4. Tages;
3. Portion: der Harn des 5. Tages.

Von den gut durchgemischten einzelnen Portionen wurden je 25 ccm angesäuert und wie oben extrahiert.

I. Versuchsperson Sz.

1. Portion: 5200 ccm Harn. Davon wurden 25 ccm extrahiert. Der Extraktrückstand brauchte 9,0 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, abzüglich „Blindwert" von 2 ccm = 7,0 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH entsprechend 106,4 mg „Mandelsäure". Danach ist in den ganzen 5200 ccm Harn 22,13 g „Mandelsäure" vorhanden, d. h. annähernd die ganze Menge, die verfüttert worden war.
2. Portion: 2100 ccm Harn. 25 ccm davon werden wie oben behandelt, der Extrakt braucht 2,5 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, d. h. ungefähr soviel, wie dem „Blindwert" entspricht.
3. Portion: 1800 ccm Harn. Er gibt etwa denselben Wert wie bei der 2. Portion, d. h. es wird soviel $\frac{n}{10}$-NaOH (2,8 ccm) verbraucht, wie dem „Blindwert" entspricht.

II. Versuchsperson Prof. Be.

1. Portion: 2800 ccm Harn. Davon wurden 25 ccm extrahiert. Der Extraktrückstand brauchte 13,8 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, abzüglich „Blindwert" von 2 ccm = 11,8 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH = 179,4 mg „Mandelsäure". Danach waren in den ganzen 2800 ccm Harn 20,32 g „Mandelsäure" vorhanden, d. h. annähernd die ganze Menge, die verfüttert worden war. Für die übrigen Portionen (2. und 3.) ergaben sich entsprechende Zahlen wie bei I.

III. Versuchsperson Mo.

1. Portion: 3200 ccm Harn. Davon wurden 25 ccm extrahiert. Der Extraktrückstand brauchte 13,1 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, abzüglich „Blindwert" von 2 ccm = 11,1 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, entsprechend 168,7 mg „Mandelsäure". Danach waren in den ganzen 3200 ccm 21,59 g „Mandelsäure" vorhanden, d. h. annähernd die ganze Menge, die verabfolgt worden war. — Bei der 2. Portion zeigte sich hier, daß noch etwas „Mandelsäure" vorhanden war: 25 ccm wurden mit Aether extrahiert. Der Extraktionsrückstand brauchte 5,1 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, abzüglich „Blindwert" von 2,0 ccm = 3,1 ccm $\frac{n}{10}$-NaOH, entsprechend 47,1 mg „Mandelsäure".

Danach sind in der ganzen 2. Portion (= 1600 ccm) 3,0 g „Mandelsäure“[1]). — In der 3. Portion wird bei der Titration nur der „Blindwert“ an $\frac{n}{10}$-NaOH gebraucht.

Aus diesen Versuchen darf gefolgert werden, daß nach Verfütterung von Mandelsäure im Harn ätherlösliche Säuren auftreten. Die Titration ergibt Werte, die dafür sprechen würden, daß die Mandelsäure quantitativ im Harn ausgeschieden ist und zwar sehr schnell nach erfolgter Eingabe, nämlich innerhalb von 6 Stunden.

Es sollte nun untersucht werden, ob die im Aetherextrakt titrierte Säure tatsächlich Mandelsäure ist. Es möge hier bemerkt werden, daß der Harn ebenso wie der Aetherextrakt eine schwache Linksdrehung zeigt. (Das verfütterte mandelsaure Ammonium war optisch völlig inaktiv). Es wäre daran zu denken, daß bei der Passage durch den Körper ein Teil der d-Mandelsäure irgendwie zerstört worden ist und daß die Linksdrehung durch l-Mandelsäure bewirkt ist.

Mandelsäure läßt sich aus dem Aetherrückstand durch Kristallisation nur sehr unvollkommen abscheiden. Spezifische Lösungsmittel für die Mandelsäure wurden nicht gefunden. Auch gibt es keine charakteristischen Salze dieser Säure, die zur quantitativen Abscheidung der Mandelsäure geeignet sind. Es sollte deshalb versucht werden, die Mandelsäure durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum abzutrennen.[2])

Versuch: 10 g d,l-Mandelsäure werden im Vakuum bei 1 mm Druck destilliert (Oelbad). Es erfolgt starke Zersetzung unter Bildung von Benzaldehyd und Kohlendioxyd.

Da die Abtrennung und Bestimmung durch Destillation nicht durchführbar ist, wird, auf einen Vorschlag von Herrn Prof. Wrede hin, versucht, den Methylester der Mandelsäure darzustellen und diesen zu destillieren. Die älteren gebräuchlichen Methoden der Veresterung waren hier nicht geeignet: Bei der Veresterung von Mandelsäure mit Alkohol in Gegenwart von Salzsäure werden nur etwa 67% der Mandelsäure verestert[3]).

Es wurde nun versucht, Mandelsäure quantitativ zu verestern und zwar mit Hilfe von Diazomethan. Es bestand die Möglichkeit, bei dieser Reaktion, daß bei Anwendung eines Ueberschusses von Diazomethan nicht nur die COOH-Gruppe verestert, sondern auch die CHOH-Gruppe veräthert wird. Dies mußte zuvor entschieden werden.

---

[1]) s. S. 12.

[2]) Bei der Bearbeitung der folgenden Fragen empfing ich wertvolle Anregungen von Herrn Professor Dr. med. et. phil. Fritz Wrede, dem ich auch hier für seine freundliche Hilfeleistung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit danke.

[3]) E. Fischer u. Speier, Chem. Ber. 28, 3254, 1895.

Versuch: 900 mg d,l-Mandelsäure werden mit Aether gelöst und mit einem Ueberschuß an ätherischer Diazomethanlösung (bereitet aus 3 ccm nitrosomethylcarbaminsaurem Aethyl) versetzt. Nach einigen Stunden wird der Aether abgedampft. Der Rückstand wird quantitiativ in ein geeignetes Kölbchen gebracht, dann wird im Vakuum von 1 mm destilliert (bei einer Badtemperatur von 120—140°.) Das Destillat erstarrt zu einer kristallisierten weißen Masse. Der Schmelzpunkt derselben liegt, wie für den d,l-Mandelsäuremethylester verlangt, bei 58°. Die Ausbeute an reinem Ester ist 905 mg, d. h. 93% der Theorie. Mit Rücksicht auf die bei der Destillation unvermeidbaren Verluste darf die Veresterung als quantitativ bezeichnet werden.

Nachdem damit festgestellt ist, daß d,l-Mandelsäure bei Behandlung mit überschüssigem Diazomethan in d,l-Mandelsäuremethylester übergeht, der unzersetzt und annähernd quantitativ im Vakuum destillierbar ist, wurde folgender Versuch durchgeführt:

Versuch: Der Aetherextrakt von 720 ccm Harn der Versuchsperson Sz, 1. Portion, der nach der Titration 3,06 g Säure enthalten soll, wird mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung (bereitet aus 10 ccm nitrosomethylcarbaminsaurem Aethyl) vermischt. Nach einigen Stunden[1]) wird abgedampft, der Rückstand wird bei 1 mm Vakuum fraktioniert destilliert:

A.) Bis 140° Badtemperatur: 3,2 g Oel (Aufarbeitung s. u.)

B.) 140—220° Badtemperatur: 0,7 g Oel,

C.) Geringer teerartiger Rückstand.

Aufarbeitung von Destillat A:

Beim Stehen in der Kälte erstarrt die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei. Dieser wird auf Ton abgestrichen, die weißen Kristalle werden mit wenig Petroläther nachgewaschen. Sie zeigen nach dem Trocknen einen Fp. von 57°, es handelt sich also zweifellos um Mandelsäuremethylester, der bei 58° schmilzt. Die beiden Stoffe miteinander vermischt geben keine Schmelzpunktsdepression. — Die Menge der so isolierten Kristalle beträgt 1,7 g entsprechend ungefähr 1,55 g Mandelsäure; diese Menge dürfte allerdings nur einen Teil der ausgeschiedenen Mandelsäure darstellen, da die Abtrennung durch Kristallisation recht unvollkommen ist.

Diese isolierte Mandelsäure ist optisch noch etwas aktiv, sie dreht soviel nach links, daß in ihr ein Gehalt von etwa 3% l-Mandelsäure angenommen werden darf. Vielleicht ist durch die Behandlung mit Diazomethan und die nachfolgende Destillation ein Teil der aus dem Harn isolierten Mandelsäure razemisch geworden (s. u.).

---

[1]) Daß ein Ueberschuß von Diazomethan vorliegt, erkennt man daran: wenn man zu einer kleinen Menge im Reagenzglas eine Messerspitze Mandelsäure gibt, so erfolgt Aufbrausen unter N-Entwicklung. Falls kein Ueberschuß vorhanden ist, muß mehr Diazomethan zugesetzt werden.

Das in dem Ton eingesaugte ölige Destillat wird mit Aether extrahiert. Es besteht zuerst der Verdacht, daß es sich um Benzoesäuremethylester handele. Um das Oel weiter zu reinigen, wird nochmals bei gewöhnlichem Druck destilliert. Benzoesäuremethylester sollte bei 199° sieden, das Oel siedet aber konstant und fast vollständig bei 245°. Es wird nun in der Literatur nachgeprüft, welche Methylester, die bei einer einfachen Veränderung der Mandelsäure im Organismus entstehen könnten, bei dieser Temperatur sieden. In Betracht kommen da vor allem der Methylester der Benzoylameisensäure (Phenylglyoxylsäure) $C_6H_5.CO.COOH$, der nach Angaben der Literatur bei 246—248° siedet.

Um zu prüfen, ob es sich wirklich um den Ester dieser Säure handelt, wird der Aetherextrakt aus dem Harn (Versuchsperson Sz., 1. Portion) eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, und die wässerige Lösung durch Kieselgur filtriert. Auf Zusatz von etwa 1% Salzsäure und einer Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin entsteht eine Trübung, nach wenigen Minuten Bildung einer reichlichen Menge von gelben Kristallnadeln. Diese werden abgesaugt und getrocknet. Sie zeigen einen Schmelzpunkt von 158—160°. Ein Teil der Kristalle wird aus Eisessig umkristallisiert. Es bilden sich sehr schöne rein gelbe Kristalle, die nach dem Trocknen einen Fp. von 160—162° zeigen, d. h. denselbem Schmelzpunkt der für das Phenylhydrazon der Benzoylameisensäure $C_6H_5.C(N.NH.C_6H_5).COOH$ verlangt wird[1]).

5,043 mg Sbst.: 12,87 mg CO_2 + 2,28 mg H_2O [2]).

$C_8H_5.C.(N.NH.C_6H_5).COOH = C_{14}H_{12}N_2O_2$(240,1). ber: 70,00 % C 5,04 % H
Gef: 69,60 5,06

Es handelt sich zweifellos um Benzoylameisensäure, die durch Oxydation der Mandelsäure entstanden ist:

$$C_6H_5.CHOH.COOH \rightarrow C_6H_5.CO.COOH$$

Von Interesse war es nun festzustellen, wie das Mengenverhältnis der Mandelsäure und der Benzoylameisensäure in der Fraktion bis 140° war. Eine quantitative Trennung des kristallisierten Mandelsäureesters von dem öligen Benzoylameisensäureester durch Kristallisation erschien kaum möglich, ebensowenig eine Trennung durch Destillation, da beide Ester ungefähr den gleichen Siedepunkt haben. Es wurde nun die Frage untersucht, ob die Abschiedung der Benzoylameisensäure als Hydrazon quantitativ genau ist: ist dies der Fall, dann durfte durch Abzug der als Hydrazon bestimmten Menge Benzoylameisensäure von dem gesamten Esterdestillat (bis 140° Badtemp.) auf die Menge der Mandelsäure geschlossen werden.

Versuch: Es werden 334,0 mg reinstes benzoylameisensaures Ammonium (= 300,0 mg freie Benzoylameisensäure) in 50 ccm Wasser gelöst, dazu werden ungefähr 5 ccm 10%ige Salzsäure gegeben und ungefähr 0,5 g Phenylhydrazin. Nach wenigen Minuten beginnt die Kristallisation, es wird drei Stunden auf Eis aufbewahrt, filtriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Gewicht des Hydrazons 0,480 g, d. h. es ist 100%

[1]) E. Fischer, Chem. Ber. 29, 210, 1896. I. U. Nef. Annal. 280. 294, 1894.
[2]) Analyse von Dr. A. Schoeller-Berlin.

der Theorie gefunden. — Das Phenylhydrazon war auch ohne Umkristallisieren so rein, daß es den gewünschten Schmelzpunkt von 160—162° zeigte.

Auf Grund dieser Erkenntnisse wurden die nach der Verfütterung von Mandelsäure gewonnenen Harne, und zwar die ersten Portionen (1. und 2. Tag) folgendermaßen aufgearbeitet und die gewonnenen Ergebnisse diskutiert. Die Zahlen ohne Klammer sind die bei Harn Sz. gewonnenen, die in runden Klammern ( ), die bei Harn Prof. Be. und die in eckiger Klammer [ ], die bei Harn Mo. gewonnenen.

Verfüttert wurden 24 g Mandelsäure in 6 Portionen während zweier Tage. Menge des Harns (1. und 2. Tag): 5200 ccm, (2800 ccm), [4800[1]) ccm].

a. 500 ccm, (500 ccm), [500 ccm] dieses Harns werden mit Aether extrahiert. In dem Aetherextrakt ist nach der Titration (s. S. 8 und 9) 2,13 g (3,59 g), [2,56 g] „Mandelsäure" vorhanden. Der Rückstand des Aetherextraktes wird in 50 ccm Wasser gelöst und klar durch Kieselgur filtriert. Dazu werden ungefähr 5 ccm 10%ige Salzsäure und etwa 1,0 g Phenylhydrazin gegeben. Nach einigen Stunden Stehen auf Eis wird der kristallinische Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Gewicht beträgt 0,55 g, (0,66 g), [0,523 g]; der Fp. liegt bei 160°. Aus dem Gewicht des Phenylhydrazons berechnen sich 0,35 g, (0,41 g), [0,33 g] Benzoylameisensäure.

b. 720 ccm, (900 ccm), [500 ccm] desselben Harns werden mit Aether extrahiert, der Aetherextrakt wird eingedampft, in wenig trockenem Aether gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan (bereitet aus 10 g nitrosomethylcarbaminsaurem Aethyl) einige Stunden hingestellt, dann wird abgedampft und im Vakuum (1 mm) destilliert.

1. Fraktion bis 140° Badtemperatur ergibt 3,2 g, (6,6 g), [2,48 g] Ester, der wie auf S. 10 erwähnt, z. T. erstarrt. Diese Fraktion besteht aus den Methylestern der Benzoylameisensäure und der Mandelsäure. Wird das Gewicht der Ester auf die freien Säuren umgerechnet, so ergeben sich ca. 2,9 g (6,0 g) [2,23 g] Säure. — 2. Fraktion bis 200° bis 220°: 0,7 g, (1,1 g), [0,34 g] dickes Oel entsprechend ca. 0,6 g, (1,0 g), [0,31 g] unbekannte Säure.

Aus diesen Befunden errechnet sich, daß in der Portion 1 (1. und 2. Tag) vorhanden sind:

Harn:	Sz.	Prof. Be.	Mo. (1. u. 2. Portion)
	3,9 g	2,3 g	3,2 g Benzoylameisensäure
	17,1 g	16,4 g	18,2 g Mandelsäure
und ca.	4,3 g	2,8 g	3,0 g unbekannte Säure
in Sa.	25,3 g	21,6 g	24,4 g Säuren

[1]) Hier wurde die 1. Portion (3200 ccm) mit der 2. Portion (1600 ccm) vermischt, da in der 2. Portion noch „Mandelsäure" festgestellt war (s. S. 8).

In Bezug auf die optische Aktivität der Mandelsäure möge erwähnt werden: Der Harn von Portion 1 zeigt schwache Linksdrehung, diese findet sich auch im Aetherextrakt:

Portion 1 (Harn Sz.): Der Aetherextrakt aus 80 ccm Harn wird eingedampft, in 20 ccm Wasser gelöst und im 2 dm-Rohr polarisiert. Die Drehung beträgt — 0,4°. — Da die spezifische Drehung der l-Mandelsäure = ca. — 160° ist, berechnet sich daraus, daß in der ganzen Harnmenge von 5200 ccm ca. 1,6 g l-Mandelsäure vorhanden sein müssen, d. h. ca. 9,5% der Mandelsäure liegen als l-Mandelsäure vor.

Ebenso wird bei Harn Prof. Be. 1. Portion, verfahren: Es sind danach in dem ganzen Harn von 2800 ccm 1,23 g l-Mandelsäure vorhanden, 7,5% der gesamten Mandelsäure liegen als l-Mandelsäure vor.

Bei dem Harn Mo., 1. u. 2. Portion, wurden 0,57 g l-Mandelsäure gefunden, d. h. 3,1% der in dem ganzen Harn von 4800 ccm enthaltenen Mandelsäure liegen als l-Mandelsäure vor.

Es ist somit gezeigt worden, daß bei der Verfütterung von 24 g d,l-Mandelsäure beim Menschen durchschnittlich 3,1 g Benzoylameisensäure neben ungefähr 17,2 g Mandelsäure (davon etwa 1,13 g = 6,5% als l-Mandelsäure) im Harn wieder erfaßt werden können.

Die bisherige Anschauung, daß Mandelsäure den Organismus unverändert durchwandert, ist damit widerlegt worden. — Die eingenommene Säure wird recht schnell mit dem Harn ausgeschieden, und zwar innerhalb von wenigen Stunden nach erfolgter Eingabe.

Benzoylameisensäure wurde neben Mandelsäure schon früher von O. Neubauer im Harn gefunden, und zwar nach Verfütterung von Phenylaminoessigsäure[1]). Neubauer schließt aus seinen Versuchen, daß die Phenylaminoessigsäure im Organismus primär zu Benzoylameisensäure wird, und daß diese z. T. zu Mandelsäure reduziert wird. Die von ihm isolierte Mandelsäure war schwach linksdrehend. — Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch O. Neubauer und H. Fischer[2]) bei der künstlichen Durchblutung einer überlebenden Hundeleber mit einer Phenylaminoessigsäurelösung. Auch hier bildete sich Benzoylameisensäure und Mandelsäure. Sie zeigten weiter, daß diese Umwandlung nicht nur in der künstlich durchbluteten Leber vor sich geht, sondern auch bei

---

[1]) O. Neubauer, Arch. f. klin. Med. 95, 231, 1909.

[2]) O. Neubauer u. H. Fischer, Z. f. physiol. Chem. 67, 237, 1910.

Gegenwert von zerhackter Hunde- und Rinderleber. — Weiterhin zeigten Dakin und Dudley[3]), daß bei Durchströmung von überlebender Hundeleber mit Benzoylameisensäure aus dieser l-Mandelsäure, Benzoesäure und d,α-Aminophenylessigsäure gebildet werden.

Nach diesen Befunden wäre daran zu denken, daß verfütterte Mandelsäure im Organismus vielleicht primär vollständig zu Benzoylameisensäure oxydiert wird und daß diese dann sekundär wieder zur Mandelsäure, (wenn auch nicht vollständig) reduziert wird.

---

[3]) H. J. Dakin u. H. W. Dudley, J. of biol. chem. 18, 29, 1914; Chem. Centralbl. 1914, II, 578.

Lebenslauf.

Am 17. Juni 1904 wurde ich, Arnulf August Johann Scholz, in Flensburg geboren als Sohn des Marine-Deckoffiziers August Scholz und seiner Ehefrau Emma, geb. Huß. Mein Vater starb 1909. Ich besuchte das Reform-Realgymnasium in Kiel und legte dort 1924 die Reifeprüfung ab. Dann studierte ich in Wien, Berlin und Kiel in der philosophischen Fakultät Chemie, Physik, Zoologie, Botanik und Philosophie und bestand im März 1931 das Staatsexamen in diesen Fächern. Von März 1931 bis 1934 war ich beruflich tätig. Seit dem Frühjahr 1933 studierte ich in der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel und legte am 13. 11. 1936 das medizinische Staatsexamen ab.